

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ACTION DE LA CHALEUR
SUR L'ACIDE PINONIQUE
EN PRÉSENCE DE DIVERS OXYDES

THÈSE

pour l'obtention du grade
de Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Novembre 1954

PAR

LYLA, C. DE PENA-SUAREZ
Pharmacien de l'Université Nationale de BOGOTA (Colombie)

Membres du Jury :

MM. R. CHARONNAT, Président
R. TRUHAUT, Professeur
R. MOREAU, Maître de Conférences

CENTRE DE DOCUMENTATION UNIVERSITAIRE

TOURNIER & CONSTANS

5, Place de la Sorbonne, 5

PARIS - V

1954

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. RENÉ FABRE, *Doyen*, C. ✱, ☼ I.
DELABY, *Asseſſeur*, O. ✱, ☼ I.
G. CUVIER, *Secrétaire Général*, ☼ I.
MM.
L. JEANDEL, *Secrétaire*, ☼ I. E. BUVAT, *Commis*, ☼ I.
A. QUILLIOT, *Rédacteur*. M^{lle} M. DENNY, *Commis*.
M^{me} M.-L. ESPINASSE, *Rédactrice*, ☼ A.

PROFESSEURS

MM. FABRE, C. ✱, ☼ I.	Toxicologie.
DELABY, O. ✱, ☼ I.	Pharmacie chimique.
FLEURY, ✱, ☼ I.	Chimie biologique.
PICON, O. ✱, ☼ I.	Chimie minérale.
MASCRE, O. ✱, ☼ I.	Botanique.
JANOT, ✱, ☼ I.	Pharmacie galénique.
CHARONNAT, ✱, ☼ I.	Chimie organique.
VALETTE, ✱, ☼ I.	Pharmacodynamie.
BEDEL, ✱, ☼ I.	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie.
PARIS, ☼ A.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
GUILLOT, ✱, ☼ I.	Physique.
GAUTIER, ☼ I.	Chimie analytique.
LAMBIN (M ^{lle}), ☼ I.	Microbiologie.
RAOUL, ☼ A.	Zoologie appliquée.
DOMANGE, ✱, ☼ I.	Professeurs à titre personnel.
COURTOIS, ✱, ☼ A.	
CRÉTÉ, ☼ A.	
MORETTE, ✱, ☼ A.	Professeurs sans chaire.
CAVIER, ☼ I.	
TRUHAUT, ✱, ☼ I.	

Doyen honoraire : M. RADAIS, C. ✱, ☼ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DELÉPINE, C. ✱, ☼ I. et LEBEAU, C. ✱, ☼ I., Membres de
l'Institut.
BOUGAULT, C. ✱, ☼ I., HÉRISSEY, C. ✱, ☼ I.
LAUNOY, O. ✱, ☼ I.

MAITRES DE CONFERENCES

MM. MOREAU, ☼ A.	Sciences physiques et chimiques.
GUY	Sciences physiques et chimiques.
GERMAN, ☼ A.	Sciences naturelles.
N	Sciences naturelles.
N	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. CORRIEZ, ☼ I.	Physique.
HARISPE, ☼ A.	Chimie générale et pharmaceutique.
DEYSSON	Botanique.
GIRARD, ☼ A.	Chimie biologique.
MANGEOT, ☼ A.	T. P. quatrième année.
PIETTE, ☼ A.	Biologie animale.
RENAULT H., ☼ A.	Chimie analytique.
DESVIGNES	Microbiologie.
BORY	Sérologie.

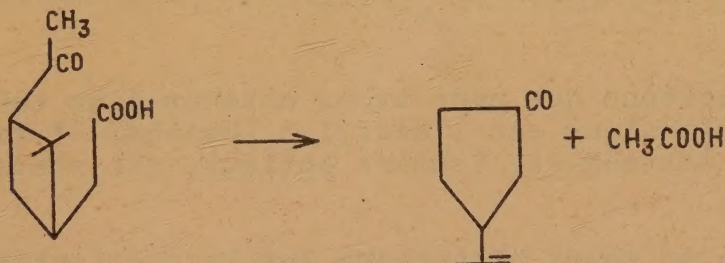
INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

MM. GOUTAREL, ☼ A.	Pharmacotechnie galénique.
QUEVAUVILLER, ☼ A. ..	Pharmacodynamie.
WAROLIN	Pharmacotechnie chimique.
Conservateur	M. GARNIER, ✱, ☼ I.
Bibliothécaires	M ^{lle} LAVAUD, ☼ I.
	M ^{me} KREHMER.

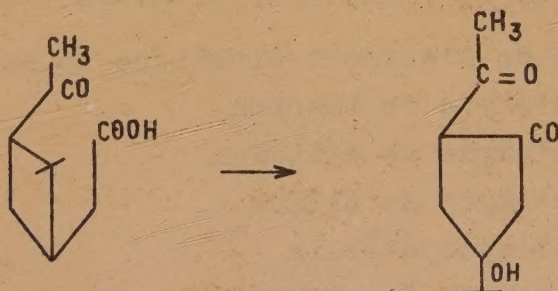
I N T R O D U C T I O N

A la suite de la visite inoubliable à Bogota, de Monsieur le Doyen R. FABRE de la Faculté de Pharmacie de Paris, mon mari décidait d'aller conquérir en France le diplôme de Docteur en pharmacie et de m'amener avec lui. C'est ainsi que je fus accueillie au laboratoire de Chimie Organique de Monsieur le Professeur CHARONNAT, qui a bien voulu me confier une partie de l'étude de la transformation de l'acide pinonique sous l'action de la chaleur et en présence d'oxydes métalliques divers, étude poursuivie depuis quelques années par Monsieur CHARONNAT, Madame HARISPE et plusieurs élèves.

En 1949 Mme HARISPE avait obtenu, en distillant l'acide pinonique sur de la chaux une cétone différente de celle examinée par Semmler et Hoffmann (8) en 1907, sa constitution a été définitivement élucidée, en collaboration avec M. A. BOIME ; c'est l'isopropényl-3 cyclopentanone-1



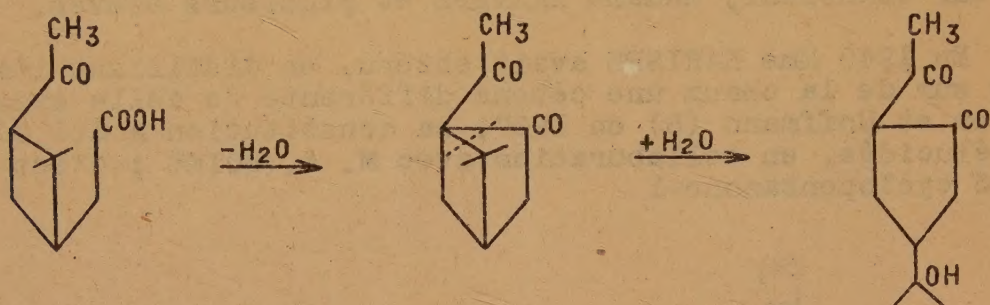
Quand la thorine est substituée à la chaux dans la pyrolyse on n'obtient pas la monocétone ci-dessus. mais son dérivé dicétonique et hydroxylé (thèse de Mlle Ham Pook Son)



Tout se passe comme si la réaction en présence de thorine était plus ménagée qu'en présence de chaux puisque le radical acétyle est respecté.

Il était intéressant de savoir si d'autres oxydes métalliques agiraient dans le même sens que la chaux ou dans le même sens que la thorine et Monsieur CHARONNAT nous a demandé d'examiner l'action des oxydes de silicium, de titane, d'étain, de zirconium.

Dans toutes nos expériences les oxydes métalliques ont dirigé la réaction comme l'oxyde de thorium, c'est-à-dire vers la formation de l'acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)-3 cyclopentanone-1 (schéma ci-dessus). En modifiant les quantités d'oxydes mises en jeu dans chaque expérience nous avons pu montrer que, dans certains cas, les quantités nécessaires étaient très faibles, ce qui inclinait à penser que leur action est une simple catalyse du remaniement de la molécule de l'acide pinonique.



La dicétone que nous avons obtenue dans tous ces essais sur l'acide l-pinonique est l'acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)-3 cyclopentanone-1 dextrogyre, isomère optique, qui n'avait pas été encore préparé.

Après un court historique sur la cyclisation de la chaîne à six atomes de carbone de l'acide pinonique nous exposerons la partie expérimentale de notre travail.

PLAN - I - Historique des cyclisations de l'acide pinonique.

II - Préparation de la matière première l'acide l-pinonique.

III - Chauffage de l'acide l-pinonique en présence

- a) d'oxyde de thorium
- b) d'oxyde de silicium
- c) d'oxyde de titane
- d) d'oxyde d'étain
- e) d'oxyde de zirconium

IV - Isolement et constantes de la d-acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)-3 Cyclopentanone-1

V - Conclusions.

Avant d'entrer dans le détail de ces recherches, nous tenons à exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur CHARONNAT, Professeur de Chimie Organique à la Faculté de Pharmacie de Paris, Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, l'hommage de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a réservé dans son laboratoire et d'avoir toujours montré à notre égard une si vigilante attention.

Nous remercions également Monsieur le Professeur TRUHAUT Professeur sans Chaire à la Faculté de Pharmacie de Paris, et Monsieur le Professeur MORREAU, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris, qui ont bien voulu accepter de faire partie du jury de soutenance de cette thèse.

Il nous est agréable d'apporter ici à Madame HARISPE, assistante de la Chaire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie, l'expression de ma respectueuse sympathie et de mon profond attachement pour l'aide précieuse et les conseils qu'elle n'a cessé de nous donner au cours de l'élaboration de ce travail.

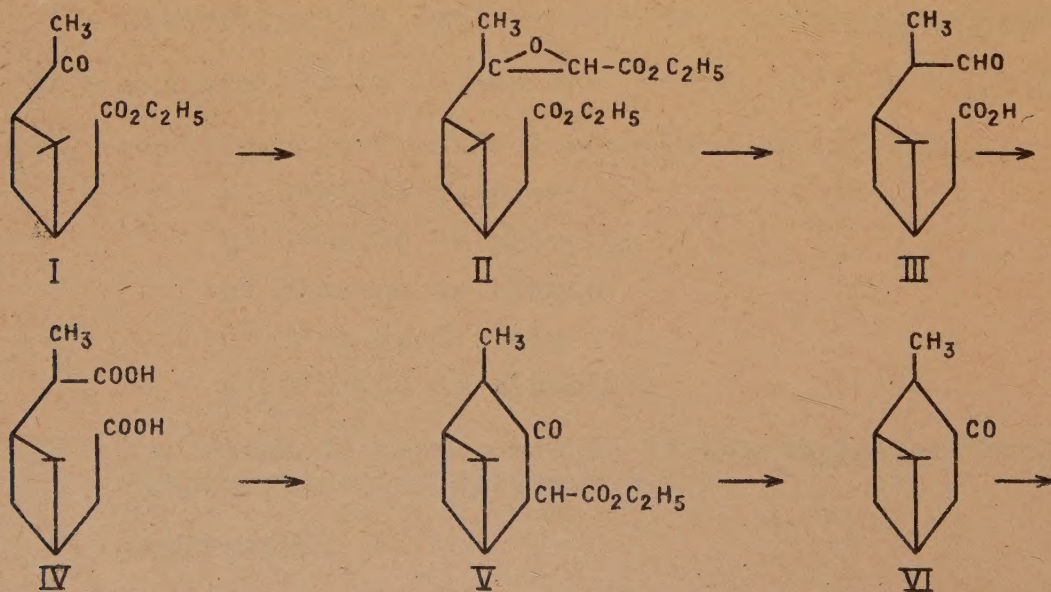
Enfin nous tenons aussi à remercier tous nos camarades du laboratoire, et particulièrement Monsieur BOIME ; ils nous ont réservé un accueil chaleureux et amical, qui nous a profondément touché.

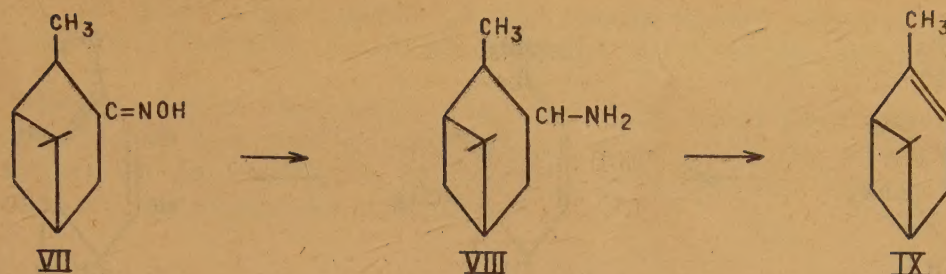
Chapitre I

HISTORIQUE DES RECHERCHES SUR LES CYCLISATIONS DE L'ACIDE PINONIQUE

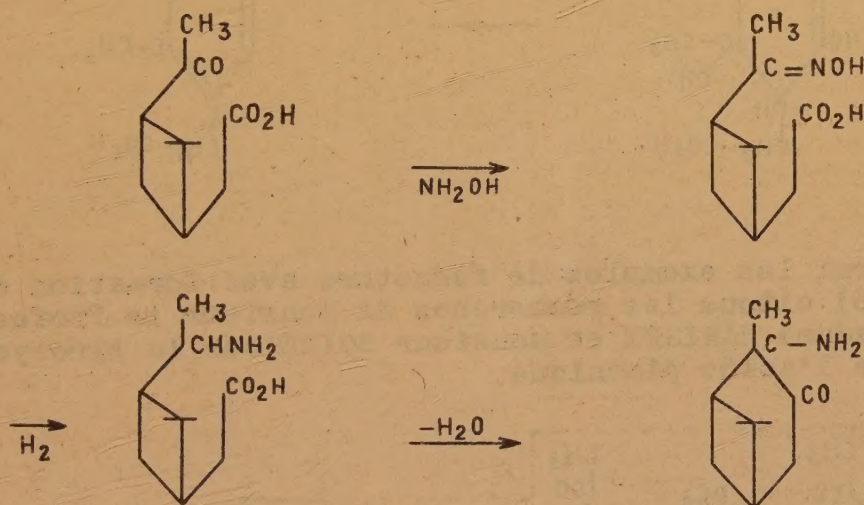
L'acide pinonique cis ou ses dérivés peuvent se cycliser avec conservation ou destruction du cycle butanique et donner suivant les modalités des réactions soit des cycles en C_6 soit des cycles en C_5 .

Parmi les réactions conduisant à la formation d'un cycle hexagonal et conservant le noyau cyclobutanique, citons en premier lieu la synthèse totale du pinène qui a été réalisée en 1921 par RUZICKA et TREBLER (1). Ces auteurs ont fait réagir le chloracétate d'éthyle, en présence d'éthylate de sodium, sur le pinonate d'éthyle(I) et obtiennent ainsi l'ester de l'acide glycide dicarbone(II) qui se saponifie aisément; cet acide se décompose par chauffage à 230° en aldéhyde-acide(III), lequel par oxydation permanganique donne le diacide correspondant(IV). Ce diacide sous forme de son diester est condensé par l'action du sodium dans le xylène bouillant en un céto ester(V) qui saponifié conduit à la pinocamphone(VI); la réduction de l'oxime de la pinocamphone(VII) permet de passer à la pinocamphylamine(VIII) puis à son iodure d'ammonium quaternaire qu'on saponifie par l'oxyde d'argent, la décomposition par le vide de l'hydroxyde correspondant, à 150° donne de l' α -pinène (IX).

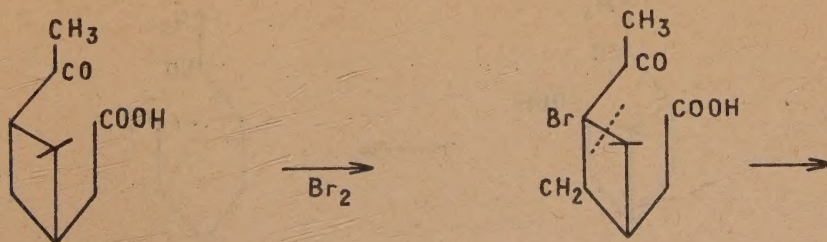


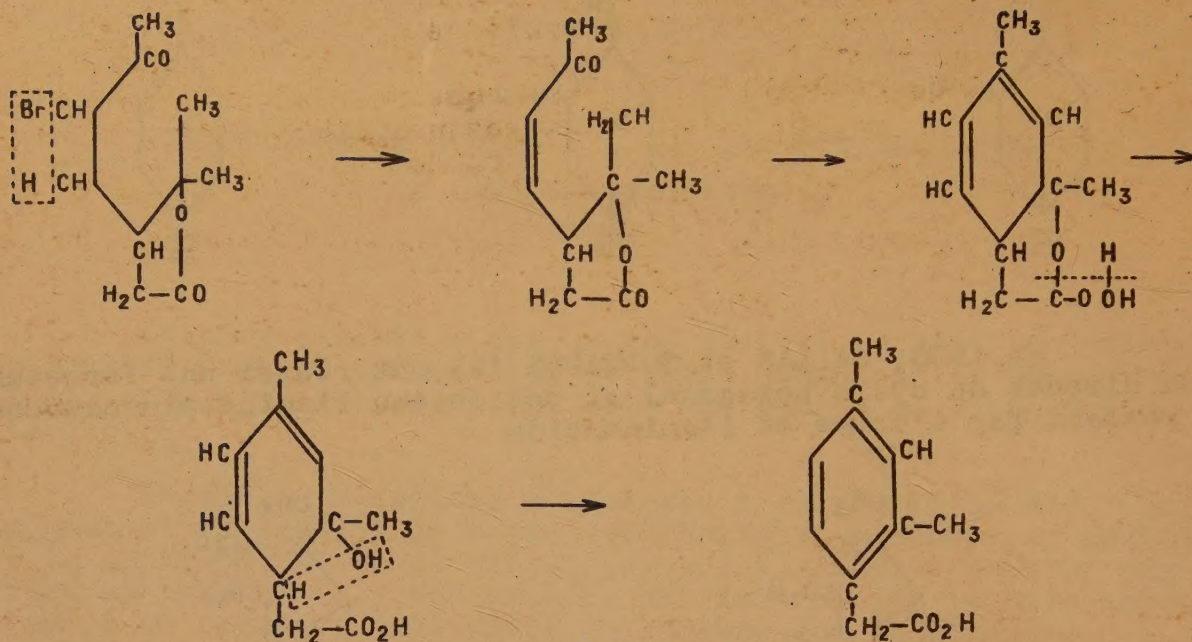


En 1930, GALLIAS et MONTANES (2) ont réussi une fermeture plus directe du cycle hexagonal et ont obtenu l'amino-pinocamphone en passant par l'oxime et l'acide

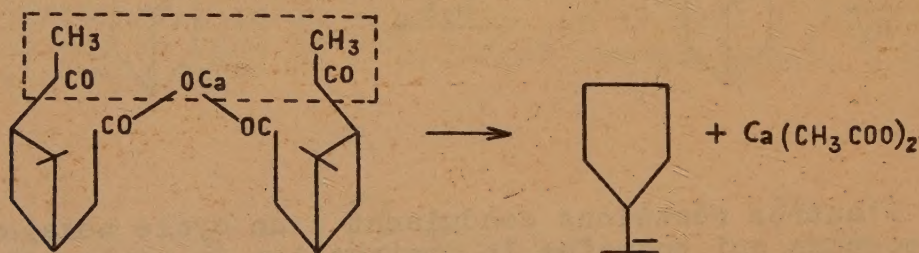


D'autres réactions conduisent à un cycle hexagonal mais par un processus qui entraîne la destruction du cycle butanique. C'est ainsi que BARBIER et GRIGNARD, en 1909 (3) en chauffant de l'acide pinonique avec une solution aqueuse de brome obtinrent de l'acide diméthyl-2-4-phénylacétique ; le mécanisme de cette réaction a été élucidé par J.V. HARISPE (4) :

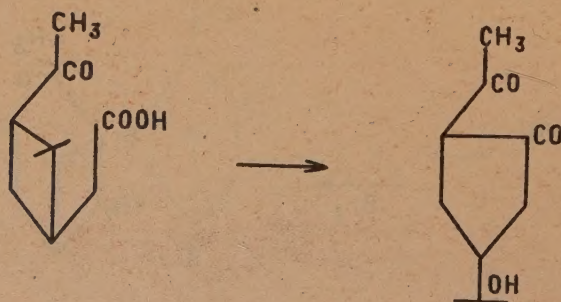




Parmi les exemples de fermeture avec formation d'un cycle pentagonal (5) citons les recherches de Monsieur le Professeur CHARONNAT, Madame HARISPE et Monsieur BOIME sur la pyrolyse du sel de calcium de l'acide pinonique.



Enfin, avec Mademoiselle HAM (6), ces mêmes auteurs ont pu obtenir, en chauffant l'acide pinonique sur de la thiorine, l'acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)3 cyclopentanone 1.



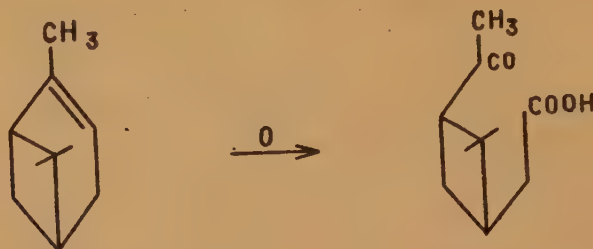
conservant, en position 5 dans la cyclopentanone formée, le groupe-
ment acétyl qui existait dans la formule de l'acide pinonique.

C'est cette dernière réaction que nous avons reprise afin
de mieux préciser les conditions dans lesquelles va s'effectuer la
transposition de la molécule pinonique en molécule cyclopentanique,
de composition centésimale identique.

Chapitre II

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION DE L'ACIDE 1 PINONIQUE



Nous sommes partis pour cette préparation d'une essence de térébenthine de Bordeaux du commerce, donc lévogyre.

Nous avons suivi la méthode DELEPINE (7) et la technique mise au point par M. A. BOIME sur les indications de M. CHARONNAT, permettant l'oxydation de quantités d'essence plus importantes.

MODE OPERATOIRE :

Dans un appareil muni d'un agitateur mécanique nous avons mis :

Permanganate de potassium.....	1.475 g.
Eau distillée.....	12 litres
Essence de térébenthine (5 molg.)..	680 g.

Nous avons agité le mélange et la température atteint en 15 minute 35° du fait de l'exothermie de la réaction. Nous avons alors ajout peu à peu de la glace (3 Kg au total) et refroidi le ballon extérieurement.

Pendant toute la durée de l'oxydation nous avons ajusté le mélange vers pH = 8 en ajoutant une solution officinale d'acide phosphorique à 50 % par fraction de 50 ml. chaque fois. L'agitation est poursuivie jusqu'à décomposition totale du permanganate (une touche sur un papier filtre ne laisse plus alors d'auréole rose). La quantité de permanganate a été déterminée empiriquement dans d'autres séries d'expériences; elle est inférieure à la quantité théorique parce que le pinène n'est pas pur et que son oxydation ne conduit pas exclusivement à l'acide pinonique.

Nous avons filtré sur un Buchner, et lavé le précipité de bioxyde de manganèse avec de l'eau chaude.

Le filtrat est alcalinisé avec de la soude à 50 % jusqu'à pH = 10 ; puis extrait quatre fois au chloroforme en employant chaque fois 500 ml. de ce solvant.

La partie aqueuse est alors acidifiée à pH = 1 avec de l'acide sulfurique à 25 %, additionnée de chlorure de sodium pour diminuer la solubilité de l'acide pinonique dans la phase aqueuse, et extraite quatre fois avec 500 ml. de chloroforme.

Les extraits chloroformiques sont lavés avant d'éliminer le solvant avec une solution saturée de chlorure de sodium, de manière à enlever toute trace d'acide sulfurique qui aurait pu être entraîné.

Après l'élimination du chloroforme nous avons laissé cristalliser l'acide pinonique.

II - PURIFICATION

L'acide ainsi obtenu est un mélange d'acide pinonique et d'acide nopinique provenant du β pinène de l'essence ; nous avons séparé ce dernier par addition de bicarbonate de sodium qui détermine la formation de nopinate de sodium presque insoluble dans l'eau et de pinonate soluble.

(Pour 184 grammes d'acide (LM) addition de 84 grammes de bicarbonate de sodium (LM) dissous dans 100ml d'eau).

Nous avons filtré ce sel sur Buchner.

Le filtrat qui contient le pinonate de sodium est acidifié par l'acide sulfurique 25 %, l'acide pinonique est extrait avec 50ml. d'éther (2 extractions).

L'éther est lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium comme précédemment la solution chloroformique. Après élimination de l'éther nous avons laissé cristalliser.

Poids obtenu..... 388 g.

Rendement..... 57 %.

Nous avons recristallisé plusieurs fois dans le benzène;

Poids d'acide purifié..... 360 g.

Rendement en acide purifié... 51 %.

Point de Fusion..... 60°

Pouvoir rotatoire de l'acide
pinonique obtenu..... $\alpha_D^{20} = - 78^\circ$

Nous avons fait 10 oxydations et purifications portant toujours sur la même quantité d'essence de térébenthine (680 grammes

Cet acide n'est pas au maximum d'activité optique connue; il contient un peu de racémique dont la présence n'est pas gênante pour l'étude qui nous était confiée.

Chapitre III

CHAUFFAGE DE L'ACIDE PINONIQUE EN PRESENCE D'OXYDES DIVERS.

Nous avons chauffé en général vers 300°, pendant une heure environ l'acide l-pinonique en présence des oxydes suivants:

oxyde de thorium

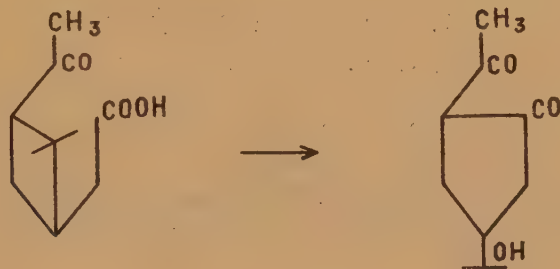
silice

oxyde de titane

oxyde d'étain

oxyde de zirconium

en présence de quantités variables d'oxyde et dans ces conditions différentes; nous avons toujours obtenu l'acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)-3 cyclopentanone-1



A - ESSAIS SUR LA THORINE.

Dans un premier essai, nous avons repris les expériences de Melle EAM en opérant sur 5/100 de molécule d'acide.

Dans un ballon à distiller ordinaire monté avec un réfrigérant descendant de 70 cm muni de pointes, de manière à obtenir une réfrigération vraiment efficace, nous avons introduit un mélange intimement pulvérisé de

Acide pinonique..... 9.2 g. 5/100 M

Thorine..... 5 g.

Nous avons chauffé progressivement le ballon dans un bain d'alliage de manière que la température de l'acide s'élève à 310°-330°. Nous avons recueilli avec soin le distillat et l'opération a duré dix minutes. Le rendement de la décomposition en produits bruts est de l'ordre de 91 %.

Mais le distillat obtenu contient des produits accessoires, acide pinonique ayant distillé ou échappant à la transposition, acide acétique provenant d'une décomposition de l'acide eau, etc...; nous avons donc lavé le distillat, dans une ampoule à décanter, avec une solution aqueuse à 10 % de carbonate de sodium, et séparé l'huile neutre surnageante; la solution carbonatée a été épuisée à l'éther pour en extraire les produits neutres dont la solubilité dans l'eau surtout en présence de pinonate de sodium n'est pas à négliger; le résidu de cette extraction, joint à l'huile surnageante pesait : 3.8 g. soit un rendement de l'ordre de 40 % en produits neutres, formés en majeure partie d'acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)-3 cyclopentanone-1 caractérisé par son sel de cuivre.

Deuxième essai. Pour améliorer ces rendements, nous avons effectué de nouveaux essais en modifiant la quantité de thiorine employée par rapport à une même quantité d'acide pinonique (2/100 de molécule).

Nous avons pris :

Acide pinonique (2/100 M)..... 3.68 g.

Thiorine 7/1000 M..... 2 g.

Après avoir mélangé finement les deux composants, au mortier, nous avons suivi la même technique et maintenu la température à 300°-310° mais pendant un temps 5 fois plus long (50 m). Nous avons obtenu ainsi des rendements très élevés en produits neutres de l'ordre de 67 %.

Autres essais -

Nous avons ensuite renouvelé ce dernier essai en opérant non plus en présence d'air, mais sous un courant d'azote ou sous un courant de gaz carbonique.

En outre, nous avons diminué progressivement la quantité de thiorine employée en opérant toujours sur 2/100 de molécule d'acide pinonique, et effectué avec chaque nouvelle concentration de thiorine les 3 expériences :

- a) en présence d'air
- b) en présence d'azote
- c) en présence de gaz carbonique

Enfin comme on peut craindre qu'à des températures aussi élevées, il y ait décomposition de la molécule en des produits neutres autres que l'acétyl hydroxy-isopropyl cyclopentanone, nous n'avons pas calculé nos rendements sur le pourcentage en produits neutres, mais nous avons, à chaque expérience, prélevé une partie aliquote des produits neutres que nous avons transformés en sel de cuivre.

On sait en effet que l'acétyl 5 hydroxy 2' isopropyl 3 cyclopentanone-1 en tant que β dicétone donne facilement un sel de cuivre; il suffit de le sécher à poids constant à l'air pour avoir le rendement de dicétone pure contenue dans les produits neutres, et par suite le rendement réel de la transposition en produit cherché.

Préparation du sel de cuivre

Nous avons fait le sel de cuivre de la manière suivante:

Nous avons mis en suspension: 0,5 g. de produits neutres dans 5 ml. d'eau et ajouté 2.5 ml d'une solution saturée d'acétate de cuivre.

Le précipité est essoré, lavé à fond à l'eau puis pesé après dessiccation à l'air libre. Le produit en effet est assez peu stable; quand il est mis dans un dessiccateur à vide, soit en présence d'acide sulfurique, soit en présence de potasse, la déshydratation semble atteindre la molécule elle-même; le sel de cuivre se liquéfie en un liquide vert foncé.

Dans le tableau ci-dessous nous résumons toutes les expériences faites avec la thiorine.

Nous précisons que dans les colonnes 3 et 4 de tous nos tableaux, les pourcentages sont calculés par rapport au poids d'acide pinonique mis en jeu.

Dans la colonne 5 le poids de sel de cuivre est celui obtenu à partir d'une prise d'essai des produits neutres de 0,5 g., dans toutes nos expériences.

La colonne 6 indique le pourcentage de dicétone dans les produits neutres.

Enfin la colonne 7 donne le rendement en dicétone pure par rapport au poids moléculaire d'acide pinonique initial.

T A B L E A U I

Expériences avec la Thorine

1 Acide Pinonique	2 Catalyseur		3 Distillat		4 Produits neutres		5 Sel de cuivre sur 0,5 gr de produit neutre	6 % de dicétone dans les produits neutres	7 Rt en dicé- tone pure	Distil- lation à l'air - - - - Sous N - Sous CO ₂ - à l'air
	gs	Mol	gs	%	gs	%				
0.2 5/100	5	1.9/100	7.8	86	4.4	48	0.26 0.26 0.265	42 42 43	28.3 28.3 27.9	
0.2 5/100	5	1.9/100	8.5	91	4.4	48				
0.2 5/100	5	1.9/100	8.5	91	3.6	39				
3.68 2/100	2	7.5/1.000	3.0	81	2.5	67.6	0.24 0.24 0.23 0.23 0.3	40 40 38 38 51	26 26 21.2 21.2 20.4	
3.68 2/100	2	7.5/1.000	2.8	75	2.5	67.6				
3.68 2/100	2	7.5/1.000	3.0	81	2.4	65				
3.68 2/100	2	7.5/1.000	2.9	78	2.4	65	0.23 0.23 0.3	38 38 51	21.2 21.2 20.4	
3.68 2/100	2	7.5/1.000	2.9	78	2.4	65				
3.68 2/100	2	7.5/1.000	2.6	70	2.2	56				
3.68 2/100	0.21	8/10.000	2.5	67	1.5	40				

De l'examen du tableau ci-dessus on peut voir que c'est en employant pour une molécule d'acide 0,375 molécule de thorine que l'on obtient les rendements les plus élevés en dicétone pure (28 %).

Par ailleurs, les rendements semblent diminués en atmosphère d'azote ou de gaz carbonique.

B - CHAUFFAGE DE L'ACIDE 1-PINONIQUE SUR DE LA SILICE.

Le mode opératoire suivi est calqué sur celui effectué en présence de thorine.

Nous avons introduit dans un petit ballon à distiller ordinaire, de 50 ml., un mélange finement pulvérisé au mortier d'acide 1-pinonique 3.68 g. (2/100 M) et de silice : 1,2 g. (2/100 M); nous avons porté la température du mélange à 300°-310°, par l'intermédiaire d'un bain d'alliage et maintenu cette température pendant 55m (il ne distille plus rien au delà de cette durée de chauffage).

Nous avons recueilli, après passage dans un long réfrigérant le distillat, qui représentait environ 80 % du poids de l'acide mis en jeu.

Ce distillat a été comme précédemment lavé dans une ampoule à décanter avec une solution de carbonate de sodium à 10 % jusqu'à neutralité (papier pH); les rendements en produits neutres ont été de l'ordre de 67 %.

Le rendement exact a été calculé, comme dans les expériences avec la thorine, en se basant sur le poids de sel de cuivre sec obtenu sur une fraction aliquote des parties neutres, il est de l'ordre de 33,5 %.

Nous avons repris la même expérience en présence d'azote ou de gaz carbonique et atteint avec ce dernier 29,5 %.

Toutes les expériences effectuées avec de la silice sont résumées dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU II

Expériences avec la Silice

1 Acide Pinonique	2 Catalyseur		3 Distillat		4 Produits neutres		5 Sel de cuivre sur 0,5 gr de produit neutre	6. % de dicétone dans les produits neutres	7 Rt to- tal en dicé- tone pure	
	gr	Mol	gr	%	gr	%				
3.68	2/100	1.2	2.8	76	2.5	67	0.22	37.6	25.2	Distil- lation à l'air
3.68	2/100	1.2	3.0	81	2.5	67	0.22	37.6	25.2	-
3.68	2/100	1.2	3.0	81	2.6	70	0.24	40	28	-
3.68	2/100	1.2	2.8	76	2.3	62	0.26	42	26	Sous N
3.68	2/100	1.2	2.9	80	2.3	62	0.26	42	26	-
3.68	2/100	1.2	2.8	76	2.5	67	0.26	42	27.6	Sous CO ₂
3.68	2/100	1.2	2.8	76	2.5	67	0.265	44	29.5	-
3.68	2/100	0.6	3.0	81	2.5	67	0.295	50	33.5	à l'air
3.68	2/100	0.3	2.6	70	1.7	45	0.3	51	23	-

De l'examen de ce tableau il ressort que les meilleurs rendements sont obtenus en présence de quantités de silice de l'ordre de 1/100 de molécule pour 2/100 de molécule d'acide pinonique mis en jeu, et que l'atmosphère d'azote ou de gaz carbonique ne favorise pas la formation de la dicétone.

Si nous comparons les rendements obtenus en présence de thiorine (tableau I) à ceux obtenus en présence de silice (tableau II) nous voyons qu'ils sont sensiblement améliorés par la silice. De plus la proportion moléculaire d'oxyde favorable au rendement maximum mise en jeu dans chaque cas est différente.

Si nous ramenons à la molécule d'acide pinonique, nous voyons que ces rendements nécessitent 0,375 molécule de thiorine ou 0,5 molécule de silice.

C - PYROLYSE DE L'ACIDE PINONIQUE EN PRESENCE D'OXYDE DE TITANE.

La pyrolyse effectuée d'une manière identique en présence d'oxyde de titane nous conduit à des résultats moins intéressants que ceux obtenus précédemment; ces résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU III (v. page 18)

On n'a pu déceler de différence de rendement entre les expériences effectuées en présence d'air et celles effectuées en présence d'azote. Par contre les essais conduits dans une atmosphère de gaz carbonique ont donné des rendements légèrement inférieurs (10.4 % au lieu de 13.6 %).

D - CHAUFFAGE DE L'ACIDE 1-PINONIQUE EN PRESENCE D'OXYDE D'ETAIN.

Les essais de chauffage de l'acide 1-pinonique en présence d'oxyde d'étain ont été d'abord effectués sur des quantités équimoléculaires d'acide et d'oxyde (2/100 M).

Les résultats les meilleurs avec ces proportions ont été obtenus en opérant dans un courant de gaz carbonique et ont atteint : 19,6 % de l'acide mis en jeu.

T A B L E A U I I I

Expériences avec TiO_2

1	Acide Pinonique		2		3		4		5	6	7	
	gr	Mol	gr	Mol	gr	%	gr	%				
3.68	2/100		1.58	2/100	2.0	51	1.4	38	0.12	32	12	Distil- lation à l'air
3.68	2/100		1.58	2/100	2.0	51	1.4	38	0.13	30	11.4	
3.68	2/100		1.58	2/100	2.2	58	1.6	43	0.135	31	13.6	
3.68	2/100		1.58	2/100	2.4	64	1.5	40	0.13	30	12	Sous N
3.68	2/100		1.58	2/100	2.3	60	1.4	37.5	0.135	31	11.5	-
3.68	2/100		1.58	2/100	2.2	56	1.5	40	0.15	26	10.4	Sous CO_2
3.68	2/100		1.58	2/100	2.0	51	1.4	37.5	0.16	27	10.0	-
3.68	2/100		0.8	1/100	2.0	51	1.4	37.5	0.15	26	9.7	-

Nous avons ensuite diminué la quantité d'oxyde d'étain, encouragée par les rendements obtenus antérieurement avec la silice. Avec 0 g.120 d'oxyde d'étain, correspondant à 8/10000 de molécule nous avons recueilli 1 g.7 de produits neutres (45 %) ayant une teneur en dicétone de 67 %, ce qui représente un rendement global en dicétone pure de 30,2 % et une concentration moléculaire d'oxyde de 4/100 de molécule par molécule d'acide pinonique mis en jeu.

Le tableau ci-dessous résume les essais effectués avec l'oxyde d'étain.

TABLEAU IV (v. page 20)

Si nous comparons ces résultats à ceux indiqués dans les tableaux I et II, nous voyons que la présence d'oxyde d'étain en petite quantité est la plus favorable et permet d'atteindre un rendement de 30,2 % par rapport à l'acide mis en jeu, tandis que dans les meilleurs conditions nous n'avions obtenu, avec l'oxyde de titane 13,6 % avec la thorine 28,3 % mais ce rendement reste inférieur à celui obtenu avec la silice 33,5 %.

E - CHAUFFAGE DE L'ACIDE PINONIQUE EN PRESENCE
D'OXYDE DE ZIRCONIUM

L'oxyde de zirconium s'est conduit d'une façon assez différente des oxydes précédents. En opérant en effet avec 2/100 de molécule d'oxyde pour 2/100 d'acide pinonique nous avons obtenu de 38 à 43 % de produits neutres mais qui ne contiennent pas d'acétyl-5 (Hydroxy-2' isopropyl)-3 cyclopentanone-1.

Par contre, en diminuant le taux d'oxyde et mettant en jeu 1/100 de molécule d'oxyde pour 2/100 de molécule d'acide le rendement en produits neutres s'élève à 51 % et ils contiennent 46 % de dicétone ce qui donne comme rendement global 23.6 %.

Nous avons continué à diminuer progressivement cette quantité d'oxyde et, pour 0,1 g. d'oxyde de zirconium soit (8/10.000 M) nous avons séparé des produits neutres, contenant jusqu'à 67 % de dicétone et obtenu ainsi un rendement global de 30 %, mais au delà d'une certaine concentration les rendements retombent à 20 %.

TABLEAU V (v. page 21)

T A B L E A U IV

Expériences avec SnO_2

1	2		3		4		5	6	7	Distil- lation à l'air, Sous N Sous CO ₂
	gr	Mol	gr	%	gr	%				
Acide Pinonique										
	gr	Mol	gr	%	gr	%	Sel de cuivre sur 0,5 gr de produit neutre	% de dicétone dans les produits neutres	Rt to- tal en dicé- tone pure	
3.68	2/100	3.0	1.8	48	1.5	40	0.22	37	14.8	
3.68	2/100	3.0	2.0	54	1.6	43	0.235	40	17.2	
3.68	2/100	3.0	2.0	54	1.5	40	0.23	39	15.6	
3.68	2/100	3.0	2.1	56	1.5	40	0.215	36.6	14.6	
3.68	2/100	3.0	2.2	59	1.6	43	0.21	35.6	15.4	
3.48	2/100	3.0	2.3	62	1.6	43	0.25	42	18	
3.68	2/100	3.0	2.3	62	1.7	45	0.255	43	19.6	
3.68	2/100	0.12	2.6	70	1.7	45	0.39	67	30.2	

T A B L E A U V

Expériences avec ZrO_2

1 Acide pinonique	2 Catalyseur		3 Distillat		4 Produits neutres		5 Sél de cuivre sur 0.5 gr de produit neutre	6 % de dicétone dans les produits neutres	7 Rt to- tal en dicé- tone pure	
	gr	Mol	gr	%	gr	%				
3.68	2/100	2/100	2.0	54	1.4	38	Il n'y a pas de formation de sel de cuivre " "			Distil- lation à l'air Sous N Sous CO_2 - à l'air - - - -
3.68	2/100	2/100	2.4	64	1.6	43				
3.68	2/100	2/100	2.4	64	1.6	43				
3.68	2/100	2/100	2.2	59	1.4	38				
3.68	2/100	2/100	2.2	59	1.4	38				
3.68	2/100	1/100	2.5	67	2.0	51	0.27	46	23.6	
3.68	2/100	6.5/1.000	2.5	67	1.7	45	0.29	47.6	21.4	
3.68	2/100	4/1.000	2.5	67	1.7	45	0.308	52.6	23.4	
3.68	2/100	1.6/1.000	2.6	70	1.7	45	0.38	64	28.1	
3.68	2/100	8/10.000	2.8	76	1.7	45	0.39	67	30.2	
3.68	2/100	4/10.000	2.6	70	1.7	45	0.26	44	19.8	

La comparaison de ces derniers résultats avec les précédents ne montre pas la différence entre l'emploi d'oxyde d'étain et l'emploi d'oxyde de zirconium.

Par ailleurs ce tableau met en évidence l'influence de la concentration de l'oxyde sur le sens de la réaction.

Notre temps étant très limité nous n'avons pu entreprendre l'étude des produits neutres obtenus avec une concentration de 2/100 de molécule d'oxyde pour 2/100 de molécule d'acide et qui ne sont pas l'acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)-3 cyclopentanone-1 et nous réservons cette étude pour un travail ultérieur.

Nous avons groupé dans le tableau ci-dessus les expériences ayant donné les meilleurs rendements en dicétones par rapport à l'acide mis en jeu.

T A B L E A U VI

Rendements maximum rapportés à une molécule d'acide pinonique.

Catalyseur	Quantité moléculaire de catalyseur employée	Rendement en dicétone	Atmosphère
ThO ₂	0.375	28.3	air
SiO ₂	0.5	33.5	air
TiO ₂	1	13.6	air
SnO ₂	0.04	30.2	CO ₂
ZrO ₂	0.04	30.2	air

Chapitre IV

ESSAIS DE PURIFICATION DE LA CÉTONE OBTENUE CONSTANTES PHYSIQUES DE LA d-ACÉTYL-5(HYDROXY 2'-ISOPROPYL)3 CYCLOPENTANONE-1

Grâce à l'expérience acquise par nos prédécesseurs nous savions qu'on ne pouvait pas purifier la dicétone par distillation fractionnée; sa fonction alcool tertiaire est très facilement éliminée par deshydratation et on obtient un mélange de produits. Pour la préparation de la substance il faudra dans l'avenir éviter toute distillation.

Nous avons essayé d'obtenir la dicétone pure sans la distiller, à partir de son sel de cuivre (20g. de produits neutres nous ont donné 16 g. de sel de cuivre) par décomposition de ce dernier par l'hydrogène sulfuré.

Nous n'avons pas réussi car le sulfure de cuivre formé est sous une forme colloïdale; nous avons vainement tenté de clarifier la solution par centrifugation ou par addition de talc et nous obtenons toujours une cétone excessivement colorée par le sulfure de cuivre colloïdal qui reste en suspension.

Les constantes que nous donnons ci-dessous sont celles de la dicétone régénérée à partir de son sel de cuivre par extraction à l'éther après double décomposition par l'acide chlorhydrique

$$n_D^{21} = 1.4864$$

$$d_{16}^{16} = 1.031$$

$$\alpha_D^{20} = + 19^\circ (\text{CHCl}_3 \text{ } 20^\circ / \%)$$

CONCLUSIONS

Le réarrangement moléculaire qui transforme l'acide pinonique en l'oldione isomère, la d-acétyl-5 (hydroxy-2' isopropyl)-3 cyclopentanone-1 observé pour la première fois dans la pyrolyse de l'acide, un peu au dessus de 300°, en présence de thorine, a été obtenu régulièrement quand l'oxyde de thorium est remplacé par les oxydes suivants :

Silice

Oxyde de titane

Bioxyde de zirconium

Oxyde d'étain

Ces quatre oxydes ont en commun la formule MO_2 et l'appartenance de l'élément oxydé au quatrième groupe de la classification périodique avec l'oxyde de thorium. Malgré cela leurs propriétés chimiques générales sont assez divergentes; les oxydes du silicium et de l'étain ont nettement un caractère acide; les trois autres ne sont pas solubles dans les bases.

Ils s'opposent à l'oxyde de calcium qui ne permet pas de saisir l'oldione dans les produits de pyrolyse.

Quand le chauffage de l'acide pinonique est effectué entre 295 et 315°, pendant 55-60 minutes les rendements sont assez comparables, si on emploie les oxydes de Silicium, d'Etain, de Thorium en proportions à peu près du même ordre de grandeur.

Mais il y a une différence essentielle dans le cas des bioxydes d'étain et de zirconium: pour les autres il est nécessaire d'avoir une teneur en oxyde minéral de l'ordre d'une molécule, ou d'une demi molécule par molécule d'acide organique; pour les oxydes de zirconium et d'étain on peut descendre à des proportions d'oxyde minéral bien plus faibles, tout en améliorant le rendement. Avec 0,04 molécules grammes de ZrO_2 par molécule gramme d'acide pinonique le rendement en oldione atteint 67/100 de produits neutres, soit 30/100 à partir de l'acide originel; par contre avec une proportion équimoléculaire nous n'avons pu obtenir l'oldione.

Le cours de la réaction est donc largement influencé par la nature de l'élément métallique ou métalloïdique et par la proportion de l'oxyde mis en jeu; les rapports sont encore assez mystérieux. La faible proportion d'oxyde nécessaire dans le cas du zirconium conduit à penser que le remaniement de la molécule de l'acide pinonique est catalysé par l'oxyde.

Pratiquement l'emploi de la silice se montre préférable à celui de la thorine.

La conduite de la pyrolyse en atmosphère privé d'oxygène libre (azote, anhydride carbonique) n'est ni favorable ni vraiment défavorable à la formation d'oldione; dans le cas de l'étain l'atmosphère de gaz carbonique est légèrement avantageuse.

Nous avons essayé d'isoler l'oldione en partant de son sel de cuivre toujours utilisé dans ce travail pour la séparer et la doser; le traitement par l'hydrogène sulfuré ne nous a pas donné de bons résultats; le traitement par l'acide chlorhydrique et l'extraction par l'éther nous ont permis d'atteindre en partant d'un acide 1 pinonique une acétyl-5 (hydroxy 2' isopropyl)-5 cyclopentanone-1, dextrogyre ayant un pouvoir rotatoire de $\alpha_D = + 19^\circ$ (sol CHCl_3 à 20 %).

Nous avons fait la disemicarbazone $F = 241^\circ$

ANALYSE:	Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$	Trouvé
C %	48,32	48,70
H %	7,38	7,45
N %	28,18	28,39

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - RUZICKA et TREBLER - Helv. chim. Acta. 1921, 4, 666
 - 2 - GALLAS et MONTANES - Ann. esp. Fisica. Quim. 1930, 28, 1163
 - 3 - BARBIER et GRIGNARD - C.R. 1909, 148, 646
 - 4 - HARISPE - Thèse Sciences Physiques - Paris, 1937
 - 5 - BOIME - Thèse Pharmacie - Paris, 1952
 - 6 - HAM POK-SOON - Thèse Pharmacie - Paris, 1953
 - 7 - DELEPINE - Bull. Soc. Chim. 1936, 3, 1378
 - 8 - SEMMLER et HOFFMANN - Ber. dtsh. Chem. Ges. 1904, 37, 239.
-

Paris, le 5 Novembre 1954

Vu, le Doyen

R. FABRE

VU

et permis d'imprimer

le Recteur de

l'Académie de Paris

Le Vice-Président du Conseil de
l'Université de Paris

M. DAVY

